

(7)

BEST AVAILABLE COPY

L1 ANSWER 1 OF 1 WPINDEX COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN  
AN 1988-106502 [16] WPINDEX  
DNC C1988-047808  
TI 5-Methyl-tetrazole production - by reaction of acetonitrile with alkali or ammonium azide in tri-alkylamine as solvent using tri-alkylamine hydrochloride as catalyst.  
DC B03  
IN ISON, G; SCHLUPP, J; THEWALT, K; WINTERSCH, J; BISON, G; WINTERSCH, J  
PA (DYN) DYNAMIT NOBEL AG  
CYC 15  
PI DE 3634717 A 19880414 (198816)\* 3  
EP 264008 A 19880420 (198816) GE  
R: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE  
JP 63112570 A 19880517 (198825) <--  
US 4791210 A 19881213 (198901) 3  
EP 264008 B1 19940126 (199404) GE 4 C07D257-04  
R: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE  
DE 3788921 G 19940310 (199411) C07D257-04  
ADT DE 3634717 A DE 1986-3634717 19861011; EP 264008 A EP 1987-114023  
19870925; JP 63112570 A JP 1987-254815 19871012; US 4791210 A US  
1987-106872 19871013; EP 264008 B1 EP 1987-114023 19870925; DE 3788921 G  
DE 1987-3788921 19870925, EP 1987-114023 19870925  
FDT DE 3788921 G Based on EP 264008  
PRAI DE 1986-3634717 19861011  
REP A3...8948; DE 2809798; FR 2517676; No-SR.Pub; US 4097479  
IC B01J027-24; B01J031-02; C07D257-06  
ICM C07D257-04  
ICS B01J027-24; B01J031-02; C07D257-06  
AB DE 3634717 A UPAB: 19930923  
In a new process for the production of 5-methyltetrazole (I) by reaction of acetonitrile with an alkali or ammonium azide, the reaction is carried out in a trialkylamine as solvent in the presence of trialkylamine hydrochloride as catalyst.  
USE/ADVANTAGE - (I) is an intermediate for pharmaceuticals, pref. antibiotics. High (more than 95%) yields of highly (more than 98%) pure prod.  
In an example, (20.5g), triethylamine hydrochloride (75.7g) and sodium azide (35.8g) are suspended in triethylamine (418ml) in a 1-litre stirring autoclave, heated 6 hrs. at 130 deg., and cooled. Triethylamine is distilled off under reduced pressure at 50 deg. The residue is dissolved in water (250ml). The solution is adjusted to pH 1.2 with concentrate  
HCl, clarified with charcoal, and azeotropically dehydrated with isobutanol. PPTd. NaCl is separated off and isobutanol is distilled off to give crystalline 5-methyl-tetrazole (41.9g). mp.pt 139-142 deg (purity 98%).  
O/O  
FS CPI  
FA AB; DCN  
MC CPI: B07-D13

(7)

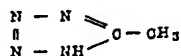
⑩ 日本国特許庁(JP)      ⑪ 特許出願公開  
⑫ 公開特許公報(A)      昭63-112570

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>      識別記号      庁内整理番号      ⑭ 公開 昭和63年(1988)5月17日  
C 07 D 257/04      1 0 2      Z-7624-4C  
B 01 J 31/02      Z-7158-4G      審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

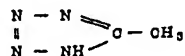
⑮ 発明の名称      5-メチルテトラゾールの製造法  
⑯ 特 願 昭62-254815  
⑰ 出 願 昭62(1987)10月12日  
優先権主張      ⑱ 1986年10月11日 ⑲ 西ドイツ(DE) ⑳ P3634717.5  
㉑ 発 明 者      ギュンター・ビゾン      ドイツ連邦共和国トロイスドルフ15・クライストシュトラ  
ーセ 6  
㉒ 発 明 者      ヨハネス・シユルツ      ドイツ連邦共和国ベルギツシュ・グラートバツハ・ビユツ  
ツヴェーク 9  
㉓ 出 願 人      デイナミート・ノーベ  
ル・アクチエンゲゼル  
シャフト      ドイツ連邦共和国トロイスドルフ・ベチルク・ケルン  
(番地なし)  
㉔ 代 理 人      弁理士 矢野 敏雄      外1名  
最終頁に続く

明      細      書

- 1 発明の名称  
5-メチルテトラゾールの製造法  
2 特許請求の範囲  
1. 式:



で示される5-メチルテトラゾールを、アセトニトリルとアンモニウムアジドまたはアルカリ金属アジドとをアミンおよびそのHof-付加塩の存在で反応させることによつて製造する方法において、トリアルキルアミンを溶剤として存在させかつトリアルキルアミン塩酸塩を触媒として存在させることを特徴とする、式:



で示される5-メチルテトラゾールの製造法。

2. 反応温度は90℃～160℃、有利に110℃～135℃である、特許請求の範囲

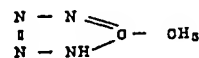
第1項記載の方法。

3. 反応成分をモル比で使用する、特許請求の範囲第1項または第2項に記載の方法。  
4. アンモニウムアジドまたはアルカリ金属アジドの過剰量は0.02～15モル%、有利に2～12モル%である、特許請求の範囲第1項または第2項に記載の方法。  
5. トリアルキルアミン塩酸塩の過剰量はアジドに対して0.02～10モル%である、特許請求の範囲第1項または第2項に記載の方法。

3 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、式:



で示される5-メチルテトラゾールを工業的に製造する方法に関する。

従来技術

5-メチルテトラゾールは、製薬学の間接生成物として、殊に抗生物質を構成するために使

特開昭63-112570 (2)

用される。

公知技術水準によれば、5-メチルテトラゾールをアセトニトリル、チオアジドアミド、アセトアミドラゾン塩酸塩または1-エトキシ-1,1-ジアジドエタンから製造することは、公知である。この製造法は、収率が不満足なものであり、部分的に出発物質が入手困難であり、かつ強酸化水素酸を使用する際に反応に危険性があるという欠点を有する。収率が不十分であることによつて、分解性の危険な副生成物が形成され、この副生成物は、除去するのが困難で費用がかかる。

5-メチルテトラゾールを、強酸化水素酸をアセトニトリルに対して作用させることによつて製造することは、緩徐に進行し、かつ約50%の収率のみを生じる。西ドイツ国特許第962798号明細書の記載によれば、5-メチルテトラゾールは、チオアセトアミドから反応性アセトニトリルの代りに溶剤としてのテトラヒドロフラン中でアルミニウムアジドと反

応させることによつて63%の全収率で得ることができる。しかし、アルミニウムアジドをナトリウムアジドの代りに前記のように使用することは、費用がかかる。それというのも、3つの結合したアジドイオンの中の1つのみが反応に利用されるからである。

フィンネガン (Finnegan) 他 [ザ・ジャーナル・オブ・ズイ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.), 第80巻、3908 (1958年)] は、5-置換テトラゾールを合成する際に有機ニトリルとアジドとをジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド中で触媒の存在で反応させることによつて、別の溶剤を使用する場合よりも高い収率が達成されることを報告している。触媒には、例えば塩化アンモニウムが挙げられる。しかし、この塩化アンモニウムは、アンモニウムアジドの形成を導き、このアンモニウムアジドは、冷たい位置、例えば冷却器で易分解性の昇華物を形成する。フィンネガン (Finnegan) は、遊

離アミンを使用していない。

西ドイツ国特許出願公開第2809798号明細書の記載によれば、5-置換テトラゾールを製造することを前記欠点をニトリルとアルカリ金属アジドまたはアンモニウムアジドとをモノアルキルアミンまたはジアルキルアミンの存在でアミンの属する酸付加塩の存在で反応させることによつて除去することが試みられている。しかし、60~70%の収率は、系モルホリン/モルホリン・HClの場合にのみ達成される。この方法を5-メチルテトラゾールの製造に使用する場合には、生成物(比較例参照)が僅かな収率でのみ得られる。随伴生成物が形成されることにより、費用のかかる精浄化操作が必要とされ、したがつてこの方法は、煩雑で不経済である。

従つて、危険がなく高い収率で5-メチルテトラゾールを得るためには、経済的な工業的方法が不足している。従つて、本発明は、前記課題に基づく。

発明を達成するための手段

ところで、特にトリエチルアミンを希釈剤、懸濁液または溶剤として使用する場合トリエチルアミン塩酸塩の存在で5-メチルテトラゾールは、意外なことにアセトニトリルとアルカリ金属アジドまたは場合によつてはアンモニウムアジドとを反応させる際に95%を超える極めて高い収率および98%を超える純度で生じることが見いだされた。99%を超えて高い収率および全く同様に高い純度は、達成することができる。一般に、トリアルキルアミンおよび $C_1 \sim C_4$ の鎖長を有するそれぞれ使用されるアミンの属する塩酸塩を使用することができ、その中のトリエチルアミンは極めて有利でありかつトリプロピルアミンは有利である。他の溶剤が不在であることは、極めて有利である。煩雑な精浄化操作は、もはや不必要である。

この方法は、約3バールの過圧が僅かにのみ存在することのために約105°C~115°Cの反応温度で通常存在する攪拌装置中で実施する

特開昭63-112570 (3)

ことができ、したがって特殊な圧力容器は全く不必要である。更に、適当なアミンは、特にトリエチルアミンおよび場合によつてはトリプロピルアミンである。

90℃～160℃の温度が有利であり、好ましくは、110℃～135℃である。反応成分は、モル比で使われるかまたは有利には0.02～15モル%のアジドの過剰量で使われ、極めて有利には2.0～12モル%のアジドの過剰量で使われる。塩酸塩は、モル量で使われることができるかまたはアジドに対して0.02～10モル%の過剰量で使することができる。

トリアルキルアミンを除去する場合にアルカリ金属水酸化物の存在で第1に生じる5-メチルテトラゾールのアルカリ金属塩は、殆んど全く副生成物を含まない。従つて、5-メチルテトラゾールを塩酸で遊離することは、副生成物およびその分解によるこれまでの危険なしに行なわれる。生成物は、結晶または有機溶剤の溶液で使用に供給することができる。

セトンで抽出し、引抜きアセトン回転蒸発器中で除去し、得られた生成物をロ-ブチルアセテートから再結晶させた。

#### 実施例 1

1.5の内容積の攪拌装置付きオートクレーブ中で、

アセトニトリル 20.5g (0.5モル)、  
トリエチルアミン塩酸塩 75.7g (0.55モル)、  
ナトリウムアジド 35.8g (0.55モル)、  
をトリエチルアミン418ml中に懸濁させ、かつ6時間130℃に加熱した。

冷却後、50℃で水流ポンプによる真空中でトリエチルアミンを十分に留去した。無留残滓を水に溶解し、NaOH (10重量%)でpH12.8にもたらし、かつトリエチルアミンおよび水を水流ポンプによる真空中で除去した。呈色した残滓を水250mlに溶解し、濃塩酸でpH1.2にもたらし、この溶液を活性炭で澄明にした。この溶液をイソブタノールと一緒に共沸的に脱水し、沈殿した塩化ナトリウムを除去した。イソ

#### 実施例

次に、本発明を比較試験および実施例によつて詳説する。

西ドイツ国特許出願公開第2809798号  
明細書に記載の比較試験

アセトニトリル 20.5g (0.5モル)、  
モルホリン塩酸塩 67.9g (0.55モル)、  
ナトリウムアジド 35.8g (0.55モル)  
をモルホリン332ml中に懸濁させ、かつ13時間130℃に加熱した。

この反応混合物を15℃に冷却した後、沈殿した塩化ナトリウム28.7g-89.3%を除去した。暗色に呈色した反応溶液を水流ポンプによる真空中で濃縮し、残滓を水中に引き取り、pHを10重量%の苛性ソーダ液でpH13に上昇させた。引抜き、この溶液を濾過助剤を用いて澄明にしかつ濃縮させた。この残滓を水中に引き取ることをの精浄化過程および活性炭で澄明にすることを2回繰り返した。

今や残留する残滓をソックスレー装置中でア

ブタノールを留去した後、融点139℃～142℃の結晶性生成物41.9g (純度98%)を得た。使用したアセトニトリルに対する収率、理論値の98.1%。

#### 実施例 2

800mlの内容積のエナメル被覆された攪拌機付き容器中に

アセトニトリル 20.5kg (0.50キロモル)、  
トリエチルアミン塩酸塩 75.0kg (0.59キロモル)、  
トリエチルアミン304kg中のナトリウムアジド35.8kg (0.55キロモル)を装入し、この混合物を6時間115℃に加熱し、この場合反応器中で4バールの圧力は発生した。20℃に冷却しかつ反応器を放圧した後、2層が生成された。トリエチルアミン層を分離した。生成物を含む層に水100lを添加し、この懸濁液を10重量%の苛性ソーダ液でpH12.9に調節した。遊離したトリエチルアミンを水流ポンプによる真空中で留去し、残滓に水100lを添加し、かつ濃HClでpH1.3にもたらしした。

特開昭63-112570 (4)

この溶液を活性炭で澄明にし、その上、水を除去し、残分をイソプロパノールと一緒に共沸的に除去した。この溶液から沈殿した塩化ナトリウムを圧力吸引漏斗を用いて除去し、生成物を実施例1の場合と同様に単離した。98.7%の純度を有する生成物42.4 kg (融点139℃~142℃) が得られた。収率理論値の99.8%。

#### 実施例3

実施例1を繰り返すが、この場合にはトリプロピルアミン、HCl 0.55モルおよびトリプロピルアミン400 mlを使用する。収率および純度は、実施例1に相当する。

#### 実施例4

実施例1を繰り返すが、この場合にはアンモニウムアジド0.53モルを使用し、かつ反応温度は120℃であつた。収率および純度は、実施例1に相当する。

代理人 弁理士 矢野敏雄



#### 第1頁の続き

⑦発明者	ヨーゼフ・グインター シヤイト	ドイツ連邦共和国ザンクト・アウグスチン1・カーン エーク 2
⑧発明者	クラウス・デヴァルト	ドイツ連邦共和国グインテン・アム・ティーメン 12